

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-524528

(P2001-524528A)

(43) 公表日 平成13年12月4日 (2001.12.4)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

データベース\* (参考)

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

B 4 C 0 5 7

31/7048

31/7048

4 C 0 7 1

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 25/30

4 C 0 8 6

# C 0 7 D 493/04

1 0 1

C 0 7 D 493/04

1 0 1 C 4 C 0 8 8

C 0 7 H 17/04

C 0 7 H 17/04

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21) 出願番号

特願2000-522928(P2000-522928)

(86) (22) 出願日

平成10年12月1日 (1998.12.1)

(85) 翻訳文提出日

平成12年6月2日 (2000.6.2)

(86) 国際出願番号

P C T / F R 9 8 / 0 2 5 7 6

(87) 国際公開番号

W O 9 9 / 2 7 9 4 3

(87) 国際公開日

平成11年6月10日 (1999.6.10)

(31) 優先権主張番号

9 7 / 1 5 2 3 0

(32) 優先日

平成9年12月3日 (1997.12.3)

(33) 優先権主張国

フランス (F R)

(71) 出願人

ソシエテ・ド・コンセイユ・ド・ルシエル  
シエ・エ・ダツブリケーション・シヤン  
ティフイツク・(エス、セー、エール、ア  
ー、エス)SOCOETE DE CONSEILS  
DE RECHERCHES ET D  
' APPLICATIONS SCIEN  
TIFIQUES (S. C. R. A.  
S.)フランス国、75016・パリ、リュ・デユ・  
ドクトール・ブランシュ、51/53

(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬を製造するためイチョウ抽出物の使用

(57) 【要約】

本発明は、特にアルコール、アンフェタミン、タバコ及び薬物嗜癖発症性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に個人が依存するのを離脱させることを容易とさせるに意図した医薬を製造するためにいちょう抽出物の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 特にアルコール、アンフェタミン、タバコ及び薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存している個人の離脱を容易とさせるに意図した医薬を製造するためイチョウ抽出物の使用。

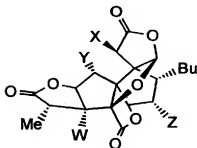
【請求項2】 イチョウ抽出物は型式EG6761の抽出物であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の使用。

【請求項3】 イチョウ抽出物は型式CP401の抽出物であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の使用。

【請求項4】 イチョウ抽出物は少なくとも5%のギンクゴライドを含有することを特徴とする請求の範囲第1項記載の使用。

【請求項5】 イチョウ抽出物は少なくとも50%のギンクゴライドを含有することを特徴とする請求の範囲第4項記載の使用。

【請求項6】 特にアルコール、アンフェタミン、タバコ及び薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存している個人の離脱を容易とさせるに意図した医薬を製造するため、次式(1)



(1)

【式中W、X、Y及びZは個々にH、OH、直鎖又は分枝鎖アルコキシ基又はO-Gs基を表わし、Gs-OHは単糖類又は二糖類あるいはそれらの誘導体又は同族体の1種を表わし、W、X、Y又はZの少なくとも1つはO-Gs基を表わすと解すべきである】の化合物の使用。

【請求項7】 WはOH又はO-Gs基を表わし、YはHを表わし、ZはHを表わし；あるいはWはOH又はO-Gs基を表わし、YはOH又はO-Gs基を表わし、ZはHを

表わし；あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、YはOH又は0-Gs基を表わし、ZはOH又は0-Gs基を表わし；あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、YはHを表わし、ZはOH又は0-Gs基を表わし；あるいはWはHを表わし、YはOH又は0-Gs基を表わし、ZはOH又は0-Gs基を表わし；あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、Yは直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表わし、ZはHを表わし；W、X、Y又はZの少なくとも1つは0-Gs基を表わすと解すべきであることを特徴とする請求の範囲第6項記載の使用。

【請求項8】 WはOH又は0-Gs基を表わし、YはHを表わし、ZはHを表わし；あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、YはOH又は0-Gs基を表わし、ZはHを表わし；あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、Yは直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表わし、ZはHを表わし；W、X、Y又はZの少なくとも1つは0-Gs基を表わすと解すべきであることを特徴とする請求の範囲第6項又は第7項記載の使用。

【請求項9】 特にアルコール、アンフェタミン、タバコ及び薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存している個人の離脱を容易とさせるに意図した医薬を製造するためギンクゴライドの使用又はそのグリコシル化、アルコキシル化又はアセチル化した誘導体の1つ又はそれらの製薬上活性な塩の使用。

【請求項10】 ギンクゴライドはギンクゴライドA又はギンクゴライドBであることを特徴とする請求の範囲第9項記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、特にアルコール、アンフェタミン、タバコ、薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存している個人の離脱即ち退薬を容易とするのに意図した医薬を製造するためにイチョウ (Ginkgo biloba) の抽出物 (エキス) の使用に関する。

## 【0002】

イチョウエキスは心臓血管分野 (特に血小板接着の低下) で中枢神経分野 (特に神経保護活性) で又は感覚神経系 (特に網膜保護) で活性を有することは既知である: 例えばデホイディス (DeFeudis) 等のイチョウエキス (Ginkgo Biloba Extract) (EGb761)、医療活性及び臨床応用 (Pharmaceutical Activities and Clinical Applications) (Elsevier, パリ, 1991) 参照。イチョウエキスの製造は或る多数の特許の主題となっており、そのうちでも欧州特許第431535号及び第431536号及び米国特許5,389,370号を挙げ得る。

## 【0003】

今般本発明者が見出した所によれば、或るイチョウエキスは有用な新規薬理特性を有し即ちアルコール又は薬物に耽溺した被検者の退薬を容易とする、より一般的には依存症及び／又は耽溺 (常用癖) を生起する物質に依存する被検者の退薬を容易とする薬理特性がある。これらのイチョウエキスを投与する退薬症状の軽減を生起することを本発明者は見出した。

## 【0004】

それ故本発明の要旨は、特にアルコール、アンフェタミン、タバコ、薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存している個人の退薬を容易とするのに意図した医薬を製造するためにイチョウエキスの使用に在る。

## 【0005】

薬物嗜癖誘発性薬剤とは特にモルヒネ及びその誘導体、アヘン及びアヘン薬、コカイン、クラックと解され、より一般的には被検者が依存してしまう何れかの薬物性物質を含めて全ての物質と理解される。

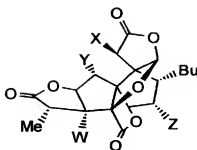
## 【0006】

イチョウエキスとはイチョウ (*Ginkgo biloba* L) の木から抽出によって得られる個々の化合物の少なくとも1種と解され、特にフラボノイド化合物又はテルペン例えばギンクゴライド又はビロバライドあるいはまたこれらの混合物と理解される。用いたイチョウエキスはそれが有効量のギンクゴライドを含有するものであるのが好ましい。本発明による使用については、型式EGb761又はCP401のエキスが例えば選択し得る。

## 【0007】

ギンクゴライドはイチョウの木から得られる全ての天然ギンクゴライド並びに合成ギンクゴライド及びそれらの誘導体 (例えばアセチル化又はアルコキシル化反応から得られる) 及び製薬上活性な塩と理解される。用いたギンクゴライドは例えばギンクゴライドA、ギンクゴライドB、ギンクゴライドC、ギンクゴライドJ又はギンクゴライドM (それらの構成は以下の図表に与えてある; これらの化合物はイチョウの葉のエキスから単離できる; ギンクゴライド (GINKGOLIDES) 化学、生物学、薬理学及び臨床見通し、P. Braquet, J. R. Prousにより科学出版社発行、特に第1巻 (1988) 及び第2巻 (1989) 参照)。ギンクゴライドのグリコシル化した誘導体あるいはギンクゴライドのアルコキシル化した又はアセチル化した誘導体も用い得る。ギンクゴライドのアルコキシル化誘導体とはヒドロキシ基の代りに少なくとも1個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を含有するギンクゴライド誘導体と理解される (これらの化合物は仏国特許出願公開第8814392号に記載されている)。同様に、ギンクゴライドのアセチル化誘導体とはヒドロキシ基の代りに少なくとも1個のアセート基を含有するギンクゴライド誘導体と理解される。

## 【0008】



ギンクゴライド	W	X	Y	Z
A	OH	OH	H	H
B	OH	OH	OH	H
C	OH	OH	OH	OH
J	OH	OH	H	OH
M	H	OH	OH	OH

ギンクゴライドA、B、C、J及びMの構造

型式EGb761のエキスとは、特に次の欄文：K. Drieuのラ プレス メディカル (La presse medicale) 31 (1986)、イチョウエキス (EGb761) に専念した補遺、1455～1457に定義した如くあるいは欧州特許第431535号及び第431536号に定義した如き標定エキスEGb761の組成と実質的に同一の組成のエキスと理解され；それ故型式EGb761のエキスとは、特に20～30%のフラボングリコシドと2.5～4.5%のギンクゴライドA、B、C及びJと、2～4%のピロバライドと、10%以下のプロアントシアニジンと10ppm以下好ましくは5ppm以下のアルキルフェノール型化合物とを含有してなるイチョウエキスと理解されしかも特に大体24%のフラボングリコシドと3.1%のギンクゴライドA、B、C及びJと2.9%のピロバライドと6.5%のプロアントシアニジンと1ppm以下のアルキルフェノール型化合物とを含有してなるイチョウエキスと理解される。型式CP401のエキスとは米国特許第5,389,370号に提示されるものの如きエキスと理解され、特に5.5～8%のギンクゴライドA、B、C及びJと40～60%のフラボングリコシドと7～8%のピロバライドとを含有するイチョウエキスと理解され、しかも全く特に大体7%のギンクゴライドA、B、C及びJと50%のフラボングリコシドと6%のピロバライドとを含有するイチョウエキスと理解される。

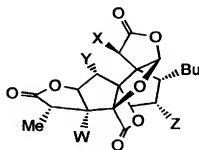
本発明の別の要旨によると、用いたイチョウエキスは5%以上のギンクゴライドを含有し、50%以上のギンクゴライドを含有するのがより好ましい。

#### 【0010】

本発明はまた、特にアルコール、アンフェタミン、タバコ、薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存する個人の退薬を容易とさせるのを意図した医薬を製造するためにギンクゴライド又はその誘導体の1種又は製薬上活性な塩の使用に関する。本発明のこの目的に用いたギンクゴライドはギンクゴライドA又はギンクゴライドBであるのが好ましい。

#### 【0011】

本発明はまた、特にアルコール、タバコ、アンフェタミン、薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存する個人の退薬を容易とするのを意図した医薬を製造するため、次式(1)



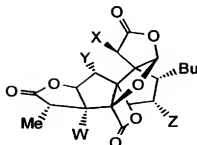
(1)

〔式中W、X、Y及びZは個々にH、OH、直鎖又は分枝鎖アルコキシ基又はO-Gs基を表わし、Gs-OHは単糖類又は二糖類を有するいはそれらの誘導体又は同族体の1種を表わし、但しW、X、Y又はZの少なくとも1種はO-Gs基を表わすと解される〕の化合物の使用に関する。

#### 【0012】

本発明は好ましくは、特にアルコール、タバコ、アンフェタミン、薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺(常用癖)を生起する物質の消費に依存する個人の退薬を容易とするのに意図した医薬を製造するため、

次式(1)



(I)

(式中XはOH又は0-Gs基を表わし、Gs-OHは単糖類又は二糖類あるいはそれらの誘導体又は同族体の1種を表わし；

WはOH又は0-Gs基を表わし、YはHを表わし、ZはHを表わし；

あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、YはOH又は0-Gs基を表わし、ZはHを表わし；

あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、YはOH又は0-Gs基を表わし、ZはOH又は0-Gs基を表わし；

あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、YはHを表わし、ZはOH又は0-Gs基を表わし；

あるいはWはHを表わし、YはOH又は0-Gs基を表わし、ZはOH又は0-Gs基を表わし；

あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、Yは直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表わし、ZはHを表わし；

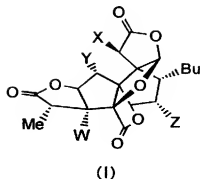
W、X、Y又はZの少なくとも1種は0-Gs基を表わすと解される)の化合物の使用に関する。

# 【0013】

本発明は全く格別には、特にアルコール、タバコ、アンフェタミン、薬物嗜癖誘発性薬剤の如き依存症及び／又は耽溺を生起する物質の消費に依存している個人の退薬を容易とするために意図した医薬を製造するため、

次式(I)





(式中XはOH又は0-Gs基を表わし、Gs-OHは単糖類又は二糖類あるいはそれらの誘導体又は同族体の1種を表わし；

WはOH又は0-Gs基を表わし、YはHを表わし、ZはHを表わし；

あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、YはOH又は0-Gs基を表わし、ZはHを表わし；

あるいはWはOH又は0-Gs基を表わし、Yは直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表わし、ZはHを表わし；

W、X、Y又はZの少なくとも1種は0-Gs基を表わすと解される)の化合物の使用に関する。

#### 【0014】

本明細書で言う直鎖又は分枝鎖アルコキシ基とは1～6個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基と理解される。単糖類又は二糖類の誘導体又は同族体とはN-アセチルグルコサミン、N-アセチルアロサミン、ガラクトサミン、マンノースアミン、N-トシルヒドラゾン等の如き化合物と理解される。

#### 【0015】

0-Gs基は、Gs-OHがアベコース、ラムノース、アラビノース、リボース、キシロース、2-デオキシリボース、グルコース、ガラクトース、マンノース、2-デオキシグルコース、フラクトース、フコース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルアロサミン、ガラクトサミン、マンノサミン、サッカロース、ラクトース、マルトース、セロビオース及びトレハロースを包含する群に属するように選択されるのが好ましい。0-Gs基はGs-OHがグルコース及びラクトースを包含する群に属するように選択されるのが更に好ましい。

## 【0016】

それ故本発明はまたギンクゴライドのグリコシル化誘導体、より詳しくはギンクゴライドA及びBのグリコシル化誘導体の使用に関し、本発明に適当なグルコシル基は前記した通りである。

## 【0017】

ギンクゴライド又はアルコキシル化ギンクゴライドのグリコシル化された誘導体（即ちギンクゴライド又はそれらのアルコキシル化した誘導体のOH基の少なくとも1個について実施したグリコシル化反応から得られる誘導体）を取得する種々の方法は次の刊行物に記述されている：Weber, M及びVaseila, AのHeiv. Chim. Acta, 80 (1997), 2352-2367。

## 【0018】

本発明の化合物を含有する製薬組成物は固形分の形であることができ例えば粉末、顆粒、錠剤、ゼラチンカプセル、リボソーム又は座薬であることができる。適当な固体担体は例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン及びワックスであり得る。

## 【0019】

本発明の化合物を含有する製薬組成物はまた液体形で提供でき、例えば溶液、乳液、懸濁液又はシロップで提供できる。適当な液状担体は例えば水、有機溶剤例えばグリセロール又はグリコール並びに水に入れた種々の割合でのそれらの混合物であり得る。

## 【0020】

本発明の医薬の投与は局所投与、経口投与、非経口投与方式により、注射（筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射等）等により実施できる。

## 【0021】

本発明の医薬に想定される投薬量は、処置すべき被検者が依存している物質の種類に応じて0.1mg〜10gよりなる。

## 【0022】

但し書きがなければ、ここで用いた全ての技術用語及び科学用語は当業者が通常理解する用語と同じ意味を有する。同様にここに挙げた全ての刊行物、特許出願、全ての特許及び全ての他の参考文献は参考のため本明細書に組入れている。

#### 【0023】

本発明の生成物の薬理研究：

1. アルコール依存症におけるイチョウエキスの作用効果の研究：

2通りの研究を実施し：一方はイチョウエキスEGb761の作用に関し、他方は別のイチョウエキスCP401の作用に関し、CP401はピロバライドを含有しないがEGb761よりも2倍程多いギンクゴライド（6%）を含有する。

#### 【0024】

1）ラットを15日間アルコールで処置した（最初の1週間はラットの飲料水中に10%エタノールを投与し、次いで12.5%エタノールを投与した）。アルコールの吸収が停止する前に5日間（11日目から）及びアルコールの吸収を停止した後3日間経口方式（強制摂食）により1日当たり50又は100mg/kgのEGb761をラットに投与した。

#### 【0025】

アルコールの吸収を停止した後に3日間3群のラット（n=6）で行動症状を評価し；対照群はアルコールのみを受容し、1群はアルコールを受容し且つ50mg/kgのEGb761で処置され、別の1群はアルコールを受容し且つ100mg/kgのEGb761で処置され、EGb761での処置は前記した条件下で投与されている。これらの試験の結果を付録Iに見られる表（I）に示す。

#### 【0026】

EGb761を摂取したラットにおいては、退薬症状（7つの基準）が投与量-依存性の要領で低下することが見られしかもラットは運動機能高進が低下されたことが見られる。

#### 【0027】

2）ラットを15日間アルコールで処置した（最初の1週間はラットの飲料水中に10%エタノールを投与し次いで12.5%エタノールを投与した）。アルコールの吸収が停止する前に5日間（11日目から）及びアルコールの吸収が停止された後

に3日間経口方式（強制摂食）により1日当り50mg/kgのCP401エキスをラットに投与した。

#### 【0028】

アルコールの摂取を停止した後に3日間3群のラット（n=6）で行動症状を評価し；対照群はアルコールのみを受容し、別の群はアルコールを受容し且つ前記の条件下で投与した50mg/kgのCP401エキ스로処置された。これらの試験の結果を付録Iに見られる表（II）に示す。

#### 【0029】

CP401エキスを摂取したラットは、中毒した対照のラットと比較して退薬に伴う症状の軽減を示すことが見られた。

#### 【0030】

2. アンフェタミンに対する感作におけるイチョウエキスの作用効果の研究：

アンフェタミン（0.5mg/kg IP）を注射するとラットに運動機能高進を生起させる（感光法：actimetryにより測定した）。同じ投薬量のアンフェタミンを1日置きに8回投与すると運動活性が徐々に増大され；この現象は「感作」と呼ばれる。

#### 【0031】

アンフェタミンの投与前の8日間及びアンフェタミンの投与に亘って、前記の如きアンフェタミンの投与を受けたラット（n=8）を、経口方式により1日当り100mg/kgの投与量のEGb761あるいは1日当り5mg/kgの投薬量のギンクゴライドAで処置した。

#### 【0032】

アンフェタミンを投与した後に1時間感光法の測定を9日目（アンフェタミンを投与した最初の日）、13日目、17日目、21日目及び25日目に実施した。これらの試験結果を付録IIに見られるグラフAに示す。

#### 【0033】

アンフェタミンに対する行動感作は、1日当り5mg/kgのギンクゴライドを摂取したラットで低下することが見出される。1日当り100mg/kgのEGb761では増大した且つ全く有意な作用効果が見出される。

#### 【0034】

### 3. モルヒネの退薬症候群におけるイチョウエキスEGb761の作用効果の研究；

皮下方式により運動機能高進が得られる投薬量のモルヒネで10日間8時間毎に（1日当り3回）ラットを処置した（感光法により測定した）。11日目に、ラットにナロキソン（3mg/kg IP）を投与し、退薬の徴候を60分間観察し；一連の行動徴候を定量化し、一連の徴候を測定し（低温症、体重減少）又は一連の徴候を等級分けした（4段階での尺度）。

#### 【0035】

ナロキソンを投与する前の4日間及び投与する前の2時間8匹のラットの2群をEGb761（1日当り50又は100mg/kg）で処置した。中毒した対照ラットの1群はナロキソンの投与前にモルヒネの注射を受容するのみであり、絶対対照群はナロキソンを受容するのみである。

#### 【0036】

複数回分の統計分析は次の試験を用いて実施した；変数の均質性を点検するパラメーターのアノバ、バーレット試験（Anova, Barlett's test）及び多重比較用のダンネット試験（Dunnett's test）。

#### 【0037】

分析した種々の行動パラメーターを計算することにより定量化した結果を付録IIIに見られる表（III）に示す。

#### 【0038】

## 付録I

処理剤 (mg/kg)	TRE	SNO	CHA	TWI	MOT	ESC	JUM
ナシ	7	17	15	12	11	6	5
EGb 761 (50)	5	9	8	6	6	3	2
EGb 761 (100)	0	5	4	2	3	0	1

表I 退薬してから 24 時間で各々の禁断症状の多数の所見における  
EGb761 物質での処置の影響

処理剤 (mg/kg)	TRE	SNO	CHA	TWI	MOT	ESC	JUM
ナシ	6	19	12	15	9	6	6
CP 401 (50)	4	11	6	7	5	4	3

表II 退薬してから 24 時間で各々の禁断症状の多数の所見における  
CP401 物質での処置の影響

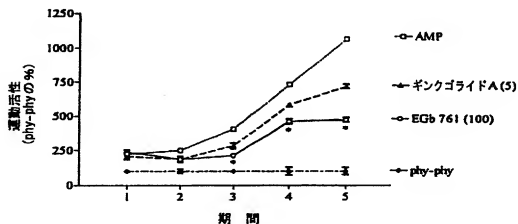
## 表I及びIIに共通の略号

TRE: 体のふるえ  
 SNO: 荒い鼻息  
 CHA: 歯鳴らし  
 TWI: 耳のひきつり  
 MOT: 運動活性  
 ESC: 企画逃避  
 JUM: 舞踏病

症状はそれらの強さにより0～3に等級分けした  
 (0=わずか;3=きわめて顕著)。

## 付録II

アンフェタミンに対する感作における EGb761 及びギンクゴライドA物質の作用



(\*)アンフェタミン群とは有意な程に異なる( $p < 0.05$ )

A

[0040]

## 付録Ⅲ

症 状	グループ1	グループ2	グループ3
神経的なひきつき	0.0 ±0.0	1.00 ±0.33	0.50 ±0.19
硬直	9.88 ±1.03	1.13 ±0.40	5.63 ±1.00
荒い鼻息	0.25 ±0.16	2.75 ±0.70	0.88 ±0.29
頭の動かし	0.0 ±0.0	5.50 ±1.13	2.43 ±0.48
欠伸	0.75 ±0.41	2.00 ±0.78	0.88 ±0.40
歯鳴らし又は歯ぎしり	0.0 ±0.0	4.75 ±0.86	1.75 ±0.45
埋込み (Burying)	0.25 ±0.16	1.38 ±0.46	0.25 ±0.16
過度の引掻き	0.0 ±0.0	1.13 ±0.48	0.38 ±0.26
身づくろい	6.00 ±1.39	1.38 ±0.53	4.25 ±1.31

表Ⅲ モルヒネ退薬中に各々の禁断症状の多数の所見における EGb761  
物質での処置の影響

## 略 号

グループ1: 対照群;

グループ2: モルヒネ(3回、10mg/kg/日)でのみ処置した群;

グループ3: モルヒネ及び 100mg/kg の投薬量の EGb761 で処置した群。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K35/78		Info. on Application file PCT/FR 98/02576
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 046 (C-1157), 25 January 1994 & JP 05 271083 A (DAICEL CHEM IND LTD; OTHERS: 01), 19 October 1993 see abstract	1
A	EP 0 436 129 A (MONTANA LIMITED) 10 July 1991 cited in the application	
A	EP 0 431 536 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 12 June 1991 cited in the application	
A	EP 0 431 535 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 12 June 1991 cited in the application	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "C" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the prior art of another claim or other special reason (see footnote) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 February 1999		Date of mailing of the international search report 04/03/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5016 Patentstein 2 NL - 2201 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3240, Tx. 31 691 spa RL Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rempp, G

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Date of Application No  
 PCT/FR 98/02576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0436129 A	10-07-1991	DE 3940094 A	06-06-1991
		AT 120961 T	15-04-1995
		CA 2031384 A	05-06-1991
		DE 69018601 D	18-05-1995
		DE 69018601 T	17-08-1995
		ES 2070981 T	16-06-1995
		JP 2503107 B	05-06-1996
		JP 3264533 A	25-11-1991
		US 5389370 A	14-02-1995
EP 0431536 A	12-06-1991	DE 3940092 A	06-06-1991
		AT 125156 T	15-08-1995
		CA 2031386 A	05-06-1991
		DE 69021019 D	24-08-1995
		DE 69021019 T	21-12-1995
		DK 431536 T	04-09-1995
		ES 2024399 T	16-09-1995
		GR 91300123 T	20-03-1992
		GR 3017482 T	31-12-1995
		JP 1996451 C	08-12-1995
		JP 3279332 A	10-12-1991
		JP 7025687 B	22-03-1995
		US 5322688 A	21-06-1994
EP 0431535 A	12-06-1991	DE 3940091 A	06-06-1991
		CA 2031385 A	05-06-1991
		DE 69007035 D	07-04-1994
		DE 69007035 T	01-06-1994
		DK 431535 T	28-03-1994
		ES 2024400 T	16-04-1994
		GR 91300122 T	20-03-1992
		JP 2045722 C	25-04-1996
		JP 3279331 A	10-12-1991
		JP 7076176 B	16-08-1995
		US 5399348 A	21-03-1995

Form PCT/ISA210 (patent family search) (July 1992)

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 ドリウ, カテイ

フランス国 エフー75015 パリ, リュ  
ド ヴイレ, 2

Fターム(参考) 4C057 BB02 BB03 CC01 DD01 KK30  
4C071 AA04 AA08 BB03 BB05 CC14  
EE04 FF14 GG02 HH05 LL01  
4C086 AA01 AA02 BA05 CA01 EA04  
GA17 MA01 MA04 MA52 NA14  
ZA01 ZC39  
4C088 AB02 AC05 BA08 CA03 MA52  
NA14 ZA01 ZC39